UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 87

Utilisation de l'Oxymétholone dans les Déminéralisations Osseuses

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en septembre 1964
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Maurice COURSIÈRES

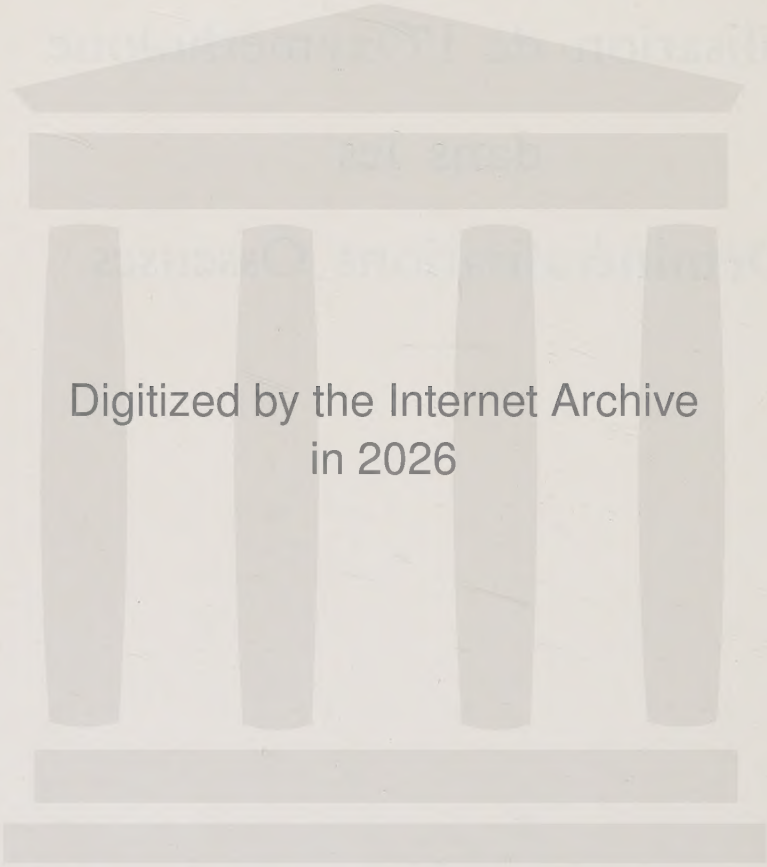
MEMBRES DU JURY

MM. René RUFFIÉ, *Président*
J. LAPORTE
L. DOUSTE-BLAZY — *Assesseurs*
P. MONTASTRUC
Y. DENARD — *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, place du Salin, 16
TOULOUSE

1964

Utilisation de l'Oxymétholone dans les Déminéralisations Osseuses


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0058

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 87

Utilisation de l'Oxymétholone dans les Déminéralisations Osseuses

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en septembre 1964
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Maurice COURSIÈRES

MEMBRES DU JURY

MM.	René RUFFIÉ, *Président*	
	J. LAPORTE	*Assesseurs*
	L. DOUSTE-BLAZY	
	P. MONTASTRUC	
	Y. DENARD	*Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, place du Salin, 16
TOULOUSE
—
1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN . . . . . MM. **Lazorthes.**
1er ASSESSEUR . . . . . **Blanc.**
2me ASSESSEUR . . . . . **Sorel.**

DOYENS HONORAIRES

MM. **Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Ribaut, Vallois, Tapie, Delas, Riser Bounhoure. Bugnard.**

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	**Mériel.**
Clinique médicale		**Gadrat.**
Clinique chirurgicale et gynécologie		**Fabre P.**
Clinique chirurgicale et du cancer		**Grimoud.**
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie		**Virenque.**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . .		**Bazex.**
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne		**Morel.**
Clinique des maladies des voies urinaires		**Lhez.**
Clinique médicale infantile et puériculture		**Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance		**Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie . . .		**Lazorthes.**
Clinique neurologique et psychiâtrique		**Géraud.**
Clinique obstétricale		**Guilhem Paul.**
Clinique odonto-stomatologique.		**Cadenat H.**
Clinique ophtalmologique . .		**Calmettes.**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		**Calvet.**
Clinique rhumatologique . .		**Ruffié R.**
Clinique traumatologique des membres		**Rieunau.**
Accouchement et obstétricie sociale		**Pontonnier.**
Anatomie	MM.	**Thomas.**
Anatomie appliquée		**Poulhès.**
Anatomie pathologique . . .		**Fabre J.**
Bacteriologie, hygiène et médecine sociale . . .		**Andrieu.**
Physique biologique et médicale.		**Auvergnat.**
Chimie biologique		**Valdiguié.**
Electro-radiologie.		**Marquès**
Embryologie générale		**Broussy J.**
Histologie.		**Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie.		**Darnaud.**
Médecine légale et médecine du travail		**Planques.**
Médecine sociale		**Monnier.**
Parasitologie		**Bouisset.**
Pathologie chirurgicale		**Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale		**Sendrail.**
Physico-chimie		**N.**
Physiologie		**Laporte Y.**
Physiologie appliquée et pharmacologie		**Baisset.**
Propédeutique médicale		**Laporte J.**
Thérapeutique		**Dardenne.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	MM.	**Coulouma.**
Bactériologie	Mme	**Enjalbert.**
Biochimie médicale		**Douste-Blazy.**
Maladies infectieuses		ARMENGAUD
Oto - Rhino - Laryngologie.		**Claux.**
Pathologie médicale		**Boulard**
Pathologie chirurgicale.		**Lagrot**
Physique médicale		**Bru.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et embryologie . .	**Planel.**
Ophtalmologie.	**Déodatti.**
Parasitologie	**Ruffié J.**
Physiologie	**Montastruc.**

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	**Bastide.**
Anatomie pathologique		**Bouissou.**
Anesthésiologie		**Lareng.**
Carcinologie.		**Estrade.**
Chirurgie générale		**Enjalbert.**
		Gédéon.
		Sarrazin.
		Souquet.
Electro-Radiologie		**Pons.**
Hématologie		**Ducos.**
Histologie y embryologie		**Guilhem André.**
Pathologie expérimentale . .		**Gleizes.**
Physiologie		**Bessou.**
Physique médicale		**Commanay.**
Pneumo - phtisiologie		**Migueres**

AGRÉGÉS

Médecine générale	MM.	**Ribaut.**
		Calazel.
		Rascol.
		Le Tallec.
		Ribet.
Chirurgie générale		**Ficat.**
		Pasquié.
		Gaubert.
Dermatologie et syphiligraphie		**Dupré.**
Hydrologie.		**Denard.**
Médecine légale.		**Grèzes-Rueff**
Neuro-Chirurgie		**Espagno Jacq.**
Neuro-Psychiâtrie.		**Gayral.**
Obstétrique		**Espagno.**
Ophtalmologie.		**Bec.**
Pneumo - Phtisiologie . . .		**Delaude.**

AGRÉGÉS LIBRES

Pathologie chirurgicale . .	**Dieulafé.**

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie . .	Mme	**Dulucq-Mathou**
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM.	**Bourbon.**
Chimie pharmaceutique		**Blanc.**
Matière médicale.		**Vincent.**
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		**Caujolle**
Pharmacie galénique		**Stanislas**
Zoologie.		**Roux.**

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Botanique	M.	**Roques**
Pharmacie.	M.	**Couturier.**
Sciences naturelles	Mme	**Caujolle.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM.	**Breuillaud.**
Sciences Physiques		**Pitet.**

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Toxicologie	**Broussy G.**

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	MM.	**Roche.**
Secrétaire.		**Berrut**

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

Ce travail est dédié :

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. FOURNIÉ

Ancien Chef de Clinique Médicale,
Assistant des Hôpitaux.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR CH. AYROLLES

Chef de Clinique Rhumatologique,
Assistant des Hôpitaux.

Ils ont bien voulu inspirer le sujet de cette thèse, mettre à notre disposition les résultats nécessaires et nous guider dans son élaboration.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ RUFFIÉ

Professeur de Clinique Rhumatologique,
Médecin des Hôpitaux.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Propédeutique Médicale.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DOUSTE-BLAZY

Maître de Conférences Agrégé à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Professeur Agrégé à la Faculté,

Docteur ès Sciences,

Directeur de l'Institut Régional d'Education Physique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. DENARD

Professeur Agrégé à la Faculté.

Nous leur devons une grande partie de nos connaissances.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

INTRODUCTION

Les déminéralisations osseuses diffuses, de type ostéoporotique, sont rencontrées fréquemment en pratique rhumatologique. Sous l'impulsion de travaux récents, le métabolisme phosphocalcique est devenu une question à l'ordre du jour, et les bilans phosphocalciques permettent d'identifier l'ostéoporose plus souvent et avec plus de sûreté. Une meilleure compréhension de sa physiopathologie s'est accompagnée d'une nouvelle possibilité de traitement : la correction de la carence calcique par une calcithérapie orale intensive. Ce mode de traitement, pour révolutionnaire et efficace qu'il soit, ne saurait se passer de l'administration de stéroïdes génitaux qui gardent toujours une valeur prépondérante.

C'est à Albright que revient le mérite d'avoir montré l'action de l'hormone mâle dans les ostéoporoses. Les androgènes sont, en effet, de puissants anabolisants protidiques; de plus, des acquisitions récentes ont mis en évidence l'action freinatrice des stéroïdes génitaux sur l'ostéolyse. Mais cet effet bienfaisant se double en thérapeutique humaine où on doit l'administrer de façon prolongée, d'une action virilisante tout à fait indésirable chez la femme. Aussi, depuis plus de 20 ans, les chimistes se sont-ils efforcés de mettre au point des dérivés doués d'effets anabolisants mais dépourvus de toute activité masculinisante.

L'oxymétholone, que nous nous proposons d'étudier ici, paraît satisfaire en grande partie à ces conditions. De plus, elle semble capable d'assurer une certaine rétention cal-

cique; et cet élément est des plus favorables si l'on se réfère à l'importance donnée actuellement à la carence calcique dans la pathogénie de l'ostéoporose.

L'objet de ce travail est essentiellement d'étudier l'action de l'oxymétholone sur le bilan phospho-calcique de malades porteurs de déminéralisations osseuses diffuses (les ostéomalacies pures et les ostéolyses cancéreuses ou myelomateuses étant bien entendu exclues de cette étude).

— Dans un premier chapitre nous passerons brièvement en revue les différentes propriétés de l'oxymétholone.

— Dans un deuxième chapitre nous ferons un rappel des conceptions anciennes et nouvelles de l'ostéoporose.

— Les troisième et quatrième chapitres seront respectivement consacrés au protocole d'étude et à la présentation des observations.

— Dans un cinquième chapitre seront discutés les résultats obtenus et précisées les conclusions qui en découlent.

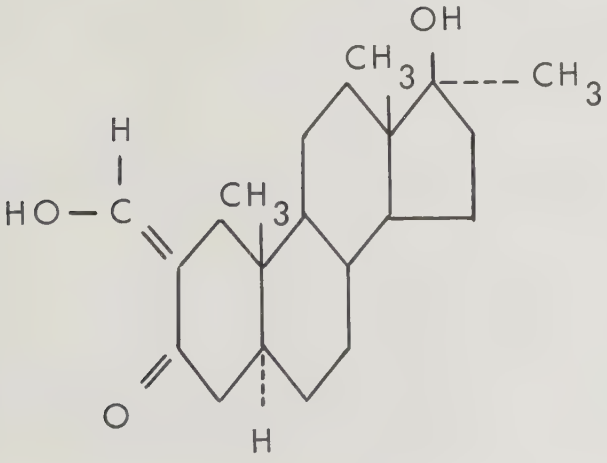
CHAPITRE PREMIER

CARACTÈRES ET PROPRIÉTÉS DE L'OXYMÉTHOLONE

L'oxymétholone est un nouveau stéroïde de synthèse, dérivé de l'hormone mâle, actif par voie buccale, dépourvu de toxicité et caractérisé par des propriétés anabolisantes spécifiques.

1. Rappel physico-chimique

Sa dénomination chimique complète est : 2 hydroxy-méthylène - 17 α méthyl - 17 β hydroxy - 3 androstanone de poids moléculaire 332,5. Sa formule s'établit comme suit :



Elle se présente sous forme de cristaux blanc-jaunâtres ou de poudre cristalline, stables à l'air et dont le point de fusion est de 179 à 182 degrés.

Elle est parfaitement soluble à 1 % dans le chloroforme ou le dioxane et le pouvoir rotatoire de cette solution est de + 34 à + 38 degrés.

2. Toxicité

L'étude de sa toxicité aiguë et chronique a fait l'objet d'une large expérimentation sur des rats et des singes par Reutner Fisken et Weston [9].

Toxicité aiguë

La dose léthale 50 a été fixée chez le rat à plus de 1 g par kilogramme de poids corporel.

Toxicité chronique

L'administration de 15 et même 30 mg par kilogramme, pendant 6 à 11 semaines, chez le chien, n'entraîne pas d'altération histologique des différents organes (foie, cœur, rein, poumons, rate, surrénales, cerveau) ni de l'appareil génital (ce qui prouve l'absence de freination hypophysaire) ni des diverses lignées sanguines. On observe seulement du larmoiement et quelques vomissements.

De même, chez le singe, on n'observe pas de manifestations secondaires, sauf une légère hypertrophie du clitoris chez les femelles. Aucun effet toxique sur le foie n'a jamais été décelé.

En conclusion, l'oxymétholone, à des doses plus de 100 fois supérieures à celles utilisées chez l'homme, est pratiquement dépourvue de toxicité aiguë et chronique. On peut donc considérer que les doses de 0,05 à 0,2 mg par kilogramme et par jour, administrées en thérapeutique humaine, ne provoqueront aucun effet nuisible même pour des traitements de longue durée.

3. Propriétés pharmacodynamiques

Pour l'expérimentation sur l'animal, Gomez de Uribe [9] prend deux lots de rats mâles castrés. Il administre de la méthyl-testostérone chez les uns, de l'oxymétholone chez les autres, et compare ensuite les effets obtenus.

L'activité anabolisante est mesurée par l'augmentation pondérale du muscle releveur de l'anus (= ARA) tandis que l'activité androgène est appréciée par l'augmentation pondérale des vésicules séminales et de la prostate (= AVS). Les résultats enregistrés permettent d'affirmer que le pouvoir androgénique de l'oxymétholone est à peine égal à 40 % de celui observé avec la méthyl-testostérone tandis que son pouvoir anabolisant est plus de 4 fois supérieur. On peut établir aussi par la méthode de Irwin l'indice myotrophico-androgénique IMA = $\frac{ARA}{AVS}$. Si IMA égale 1 pour la méthyl-testostérone prise comme produit de référence, on obtient pour l'oxymétholone un indice IMA = 10,5. Cet indice, particulièrement élevé, est caractéristique d'un grand pouvoir anabolisant qu'accompagnent seulement de faibles effets androgéniques.

Par ailleurs, on observe une diminution de l'excrétion azotée urinaire, sans augmentation de l'azote non protéique du plasma, prouvant ainsi que la rétention azotée s'effectue au niveau des tissus (synthèse protéique).

Aucun phénomène de rétention hydro-saline n'a été décelé, malgré la pratique d'ionogrammes sériques et urinaires, ce qui prouve bien que l'augmentation pondérale enregistrée est uniquement le fait de l'anabolisme protidique.

4. Etude clinique

Elle a été faite par Gomez Mont et Herrera Lasso qui ont administré 5 à 20 mg par jour d'oxymétholone, pendant 2 à 3 mois, à des sujets des deux sexes et de tous âges en état

de dénutrition manifeste [10].

Dans tous les cas et à partir de la deuxième semaine de traitement ils ont observé essentiellement :

— une augmentation de poids (de 2,43 kg en moyenne),

— un retour définitif de l'appétit,

— une sensation de mieux-être,

— un effet sthénique très net.

(L'augmentation de la taille chez les sujets jeunes est attribuée surtout à la reprise de l'appétit et à l'amélioration de l'état général.)

En plus de son action sur le métabolisme protidique, l'oxymétholone, aux doses thérapeutiques, entraîne une rétention calcique chez un nombre significatif de malades. R. Myerson [17] note par exemple que l'excrétion quotidienne de Ca et P passe sous l'action de 10 mg d'oxymétholone par jour, de 760 mg à 620 mg pour le P et de 560 à 280 mg pour le Ca.

Quant à l'effet virilisant, il n'apparaît pas chez la femme pour des doses de 5 à 10 mg par jour pendant 1 à 2 mois. Avec 10 à 20 mg par jour pendant 1 à 2 mois, il y a parfois un peu d'acné et exceptionnellement quelques irrégularités menstruelles. Ce n'est que pour une posologie de 50 à 60 mg par jour pendant un mois qu'on voit apparaître quelques signes de virilisation: hypertrichose en particulier (d'après Dorfman). Chez l'enfant, l'administration de 10 à 20 mg par jour pendant 1 à 2 mois détermine parfois un léger accroissement du pénis (la maturation sexuelle observée chez des pré-adolescents en traitement, semble surtout en rapport avec l'amélioration de leur état général).

Dans aucun cas on n'a signalé de dysfonctionnement hépatique. Pour des doses allant jusqu'à 20 mg par jour les épreuves à la brome-sulfone-phtaléine restent normales.

Les résultats les meilleurs sont obtenus avec des doses de 5 mg par jour pendant 2 mois ou de 10 mg par jour pendant 1 mois; ces cures peuvent être renouvelées après une interruption de 10 à 15 jours. Pour des doses plus fortes, les résultats ne sont pas sensiblement supérieurs.

CHAPITRE 2

LES DÉMINÉRALISATIONS OSSEUSES ET LES NOUVELLES CONCEPTIONS DE L'OSTÉOPOROSE

1. Conception classique d'Albright

Les deux types de déminéralisations diffuses homogènes et lentes du squelette sont l'ostéoporose et l'ostéomalacie.

Dans *la vie osseuse normale,* les ostéoblastes président à l'élaboration d'une matrice protéique pré-osseuse, sur laquelle les sels minéraux se déposent, pour en faire une travée osseuse véritable que les ostéoclastes détruiront par la suite.

Si la construction ostéoblastique fléchit, les travées osseuses restent bien calcifiées mais deviennent minces et se raréfient : c'est l'ostéoporose. En cas d'insuffisance minérale une partie de la trame protéique reste non calcifiée sous forme d'une bordure ostéoïde : c'est l'ostéomalacie de l'adulte et le rachitisme de l'enfant. Les déminéralisations diffuses malignes et rapides (myélomatose décalcifiante diffuse) n'entrent pas dans le cadre de notre étude.

Dans les ostéoporoses typiques, *l'examen histologique* montre la diminution d'épaisseur de la corticale, la raréfaction et l'amenuisement des travées d'os spongieux; l'endoste est inactif, représenté par quelques noyaux aplatis disposés de loin en loin le long des travées osseuses;

la moelle est adipeuse. Par opposition, dans l'ostéomalacie pure le nombre et l'épaisseur des travées sont normaux, avec de larges bordures ostéoïdes tapissées d'ostéoblastes.

Le *syndrome biochimique* des ostéoporoses est constitué par une calcémie et une phosphorémie normales; la calciurie est normale (ou augmentée dans les formes à évolution rapide); les épreuves de surcharge montrent un refus calcique très net; les phosphatases alcalines sont normales ou diminuées; il y a souvent une hypoprotidémie. Dans l'ostéomalacie, la calcémie et la phosphorémie sont généralement diminuées; la calciurie est presque toujours diminuée; les épreuves de surcharge calcique montrent une rétention excessive de calcium perfusé; les phosphatases alcalines sont légèrement augmentées (7 à 15 unités Bodansky).

Du *point de vue clinique,* les douleurs de l'ostéoporose surviennent lors de tassements fracturaires vertébraux; elles sont de siège dorsal ou lombaire, et il y entre parfois une composante radiculaire. L'ostéomalacie entraîne des douleurs de l'axe pelvi-rachidien et des membres inférieurs; ce sont, assez fréquemment, des douleurs de mise en charge exacerbées par la mobilisation.

Les *clichés radiologiques* révèlent dans l'ostéoporose une hypertransparence osseuse généralisée et manifeste à prédominance pelvi-rachidienne; les contours et la trame de l'os sont plus nets que normalement; les tassements fracturaires de certains corps vertébraux sont fréquents. Dans l'ostéomalacie, au contraire, la décalcification est souvent peu visible sur les clichés et les contours osseux sont plus flous que normalement (il y a, en outre, un signe pathognomonique : le ou les traits de pseudo-fracture de Looser-Milkman).

Le *traitement classique* des ostéoporoses repose essentiellement sur une médication androgéno-œstrogénique pro-

longée tandis que les ostéomalacies guérissent par administration de fortes doses de vitamine D et de calcium.

2. Conception actuelle des déminéralisations osseuses

Les moyens d'investigation moderne, par l'étude approfondie du métabolisme osseux et la pratique de ponctions-biopsies osseuses, ont permis de constater que l'opposition entre ostéoporose et ostéomalacie était trop absolue.

La raréfaction des travées osseuses représenterait l'aboutissement d'un processus hyperostéolytique évoluant par poussées. La réparation ostéoblastique ne s'effectuant pas au même rythme que la destruction, le tissu osseux se fragilise : les travées osseuses détruites disparaissent, et celles qui n'ont été que partiellement résorbées garderont des traces, soit sous la forme d'un simple amincissement, soit présentant en outre des irrégularités et des remaniements architecturaux. L'absorption intestinale du calcium peut être assez déficitaire pour qu'il apparaisse, çà et là, du tissu ostéoïde. Ainsi s'expliquent les différentes constatations anatomo-pathologiques : ostéoporose simple, forme avec remaniement, ostéoporomalacie. Les ponctions-biopsie osseuses de la crête iliaque pratiquées par Mazabraud révèlent, dans un nombre de cas non négligeables, la présence de bordures ostéoïdes. Et l'endoste peut présenter alors de petites zones actives, avec multiplication cellulaire et différenciation ostéoblastique marquée. En fait, toutes ces variétés anatomiques ne sont que l'expression d'une rupture pathologique de l'équilibre entre deux processus antagonistes : l'ostéolyse et l'ostéoïdose.

Dymling [22] a étudié les taux d'accroissement (c'est-à-dire de construction osseuse) avec le Ca 47 et le Sr 85 avant et pendant un traitement prolongé par les dérivés de la testostérone. Il a observé que dans l'ensemble les taux ne changeaient pas; ce qui signifie que ces stéroïdes anabolisants n'influent en rien sur le taux de formation

du tissu osseux. Ils agiraient surtout par une action anti-ostéolytique. Cette acquisition permet de comprendre que l'on puisse obtenir le même résultat dans l'ostéolyse avec hypercalciurie (que cette dernière soit de nature idiopathique, myélomateuse, cancéreuse, pagétique ou même parathyroïdienne).

A côté des formes pures, il y a donc des états intriqués fréquemment rencontrés en pratique courante et que nous allons passer rapidement en revue.

L'ostéoporose des *corticothérapies prolongées* n'est pas due à la seule altération de la trame organique de l'os comme l'avaient cru Cushing et Rutishauser puis Albright en 1941 [4]. Les biopsies montrent ici, à côté de l'atrophie et de la raréfaction des travées osseuses, des bordures ostéoïdes, des ostéoblastes actifs et des signes de remaniement. La calciurie est le plus souvent normale et même basse. Les épreuves de surcharge calcique par voie intraveineuse, ne donnent pas toujours une réponse de type ostéoporotique mais souvent de type mixte. La surcharge par le calciférol ne majore pas nettement la calciurie comme dans l'ostéoporose commune. Les bilans calciques sont presque toujours négatifs. L'excès de calcium fécal indique que le calcium alimentaire est mal absorbé. Et la vitamine D n'améliore pas cette absorption. Ph. Bordier en conclut [4] que « la corticothérapie prolongée entraîne une carence calcique par réduction de l'absorption intestinale du calcium. Les corticoïdes ont un effet antivitamine D au niveau de la cellule intestinale. Il se pourrait que cette carence d'absorption calcique entraîne une légère stimulation parathyroïdienne laquelle entretient une certaine hyperostéolyse. A cette hypothétique action parathyroïdienne s'ajouterait l'action catabolique propre des corticoïdes sur le collagène osseux... et sur l'activité des ostéoblastes ».

L'ostéoporose des *gastrectomisés* et des cirrhotiques est caractérisée à l'examen histologique, non seulement par la

raréfaction et l'amincissement des travées, mais aussi par des signes de résorption ostéoclastique accrue (lacunes de Howship, multiples ostéoclastes, moelle fibreuse). L'activité ostéoblastique reste discrète ou nulle. La calciurie est basse, la protéinémie diminuée. Sous l'influence de la vitamine D la calciurie s'élève immédiatement. Les bilans sont toujours très négatifs par augmentation du calcium fécal. Toutes ces considérations semblent bien indiquer que de telles ostéoporoses sont consécutives à des troubles de l'absorption intestinale des protides et du calcium.

Enfin, une *carence prolongée* ou une *malabsorption* du calcium ou encore un *diabète calcique* peuvent se compliquer non seulement d'ostéomalacie mais aussi et surtout d'ostéoporose relativement sévère.

Dans les *ostéoporoses séniles,* Caniggia démontre [22] en étudiant l'absorption digestive du calcium, qu'elles sont dues, très souvent, à une dysadaptation de la muqueuse duodéno-jéjunale à absorber les petites quantités de calcium alimentaire. (Alors que la carence en hormones génitales n'est que rarement prouvée.)

L'ostéoporose de *l'homme jeune* est caractérisée, sur le plan histologique, par une atrophie de l'os accompagnée de signes de construction ostéoblastique (bordure ostéoïde, ostéoblastes actifs). L'hypercalciurie est très importante. Il semble que cette ostéoporose soit en rapport avec une élimination calcique rénale excessive (comme dans le diabète calcique).

En résumé, si l'absorption intestinale est insuffisante ou l'élimination rénale excessive, il se développe une carence humorale en calcium qui entraîne l'intervention de l'activité ostéolytique parathyroïdienne.

3. Traitement des ostéoporoses

Le traitement moderne des ostéoporoses [16] découle des considérations précédentes et vise un triple but : reminéraliser le squelette, stimuler l'anabolisme musculaire et osseux et freiner l'ostéolyse des phases évolutives.

La *thérapeutique reminéralisante* consiste à administrer des sels calciques en quantité suffisante (2 000 à 3 000 mg/j) en alternant avec de courtes charges phosphorées.

La *thérapeutique anabolisante* fait appel aux stéroïdes génitaux et à la kinésithérapie. Les stéroïdes les plus utilissé sont des dérivés de la testostérone qui ont perdu une grande partie de leur effet androgène tout en conservant leur pouvoir anabolisant.

La *thérapeutique anti-ostéolytique* utilise les œstrogènes à dose massive en association à la testostérone ou à ses dérivés dans les phases évolutives.

L'oxymétholone qui, d'une part, est douée de propriétés anabolisantes (ou anticatabolisantes) et qui, d'autre part, est susceptible de provoquer une rétention calcique, mérite, à ce titre, d'être essayée dans le traitement des déminéralisations osseuses de type ostéoporotique.

CHAPITRE 3

CHOIX DES MALADES ET MÉTHODES D'ÉTUDE

1. Malades soumis à notre expérimentation

Notre étude porte sur 10 malades hospitalisés au cours de l'année 1963 dans le Service de Rhumatologie du Professeur Ruffié à Toulouse.

Il s'agit de 9 femmes et de 1 homme dont l'âge varie entre 47 à 67 ans (61 ans en moyenne). Ce sont, pour la plupart, de grands malades qui souffrent depuis longtemps, dont l'état général est souvent très altéré, et qui ont déjà fait plusieurs séjours dans le Service.

Ils présentent tous une déminéralisation osseuse importante, consécutive à l'une des trois causes les plus fréquemment rencontrées en pratique hospitalière (ce qui a motivé notre choix) :

— la corticothérapie prolongée (3 cas),

— les troubles gastro-intestinaux (4 cas),

— les états post-ménopausiques et pré-séniles (3 cas).

Il faut noter que ces différents éléments causaux se trouvent souvent associés, en proportions variables, chez une même malade : en particulier toutes ces femmes sont ménopausées et accusent, pour la plupart, des troubles digestifs et une carence alimentaire plus ou moins nette.

Trois de nos malades, dont deux atteintes de polyarthrite rhumatoïde et un porteur de spondylarthrite ankylosante, ont été soumis pendant plusieurs années à un traitement par les corticoïdes. Aux lésions ostéo-articulaires propres à ces affections est venu s'ajouter un état de déminéralisation osseuse diffuse.

Quatre malades présentent des troubles gastro-intestinaux importants et chroniques :

— gastrectomie et épisodes diarrhéiques (obs. n° 4),

— hernie hiatale, cholécystite et pancréatite chronique, carences diverses (obs. n° 5),

— gastrite et carences alimentaires (obs. n° 6),

— diarrhée persistante (obs. n° 8),

qui sont vraisemblablement responsables de leur mauvais état général et de leur déminéralisation.

Enfin, trois des malades observées (obs. n° 7, 9 et 10) n'ont aucun fait particulier dans leurs antécédents, sauf peut-être une légère carence alimentaire. Elles sont venues consulter pour des douleurs rachidiennes, et une déminéralisation osseuse a été découverte chez ces femmes dont l'état général est relativement bon par ailleurs.

2. **Protocole d'étude**

L'oxymétholone est présentée ici sous formes de comprimés dosés à 2,5 mg (c'est le Nastenon des Laboratoires Cassenne que nous remercions ici de nous avoir fourni les quantités de médicaments nécessaires à l'expérimentation ainsi qu'une documentation sur les travaux antérieurs).

Nous avons utilisé chez nos malades la posologie suivante :

— soit 3 comprimés par jour, tous les jours, pendant 2 ou 3 mois (dans 7 cas sur 10),

— soit 4 comprimés par jour, 20 jours par mois, pendant 3 ou 4 mois (dans 3 cas sur 10).

En même temps que l'oxymétholone on a administré à la plupart de ces malades Calcium, Vitamine C et Aspirine.

Un bilan clinique, biochimique et radiologique a été fait pour chaque malade avant et après le traitement par l'oxymétholone.

Les études biochimiques sont celles qui fournissent les renseignements les plus intéressants et les plus précis sur l'activité du produit.

Les principales données qui serviront de base à notre discussion concernent les bilans phospho-calciques. Ce sont :

— la calciurie et la phosphorémie,

— les phosphatases alcalines,

— le calcium urinaire qui a été particulièrement étudié.

La calciurie des 24 heures a été déterminée sous régime libre et sous régime de Snapper (régime destiné à entraîner une calciurie comprise entre 100 et 150 mg/24 h).

Ce régime est établi ainsi : 100 g de riz, 75 g de beurre, 3 œufs, 400 ml de thé, 1 litre d'eau, 2 oranges, 200 ml de jus de fruit, 6 biscottes et 200 ml de bouillon pour 24 h.

Une épreuve de surcharge calcique par voie intraveineuse (correspondant à l'injection de 176 mg de calcium soit 2 ampoules de 10 ml de gluconate de calcium) a été pratiquée chez 7 de nos malades.

Normalement il y a élimination de 25 à 35 % du calcium injecté. Une élimination supérieure à 40 % est en faveur d'une déminéralisation de type ostéoporotique, tandis qu'une élimination inférieure à 15 % atteste la nature ostéomalacique des lésions. Le *pourcentage d'élimination* indique l'intensité de la déminéralisation.

Les mêmes investigations, menées après 2 ou 3 mois de traitement par l'oxymétholone, permettent de connaître dans une certaine mesure* quelle a été l'influence de la thérapeutique.

Si l'on estime que la réduction de la calciurie traduit une rétention calcique, on doit surtout évaluer l'importance de cette rétention en fonction de la calciurie avant traitement. Le *pourcentage de réduction (ou de chute) de la calciurie* s'exprime de la façon suivante :

$$N\ \% = \frac{(Cu_1 - Cu_2) \times 100}{Cu_1}$$

Cu_1 est la calciurie des 24 heures avant traitement.
Cu_2 est la calciurie des 24 heures après traitement.

Cependant dans l'estimation d'une chute calciurique suffisante doivent intervenir deux corrections : un pourcentage de chute inférieur à 30 % peut être considéré comme suffisant si la calciurie avant traitement n'est pas élevée; d'autre part, un pourcentage de chute supérieur à 50 % ne peut être interprété comme un bon résultat si la calciurie résiduelle reste élevée.

(*) En effet, il ne nous a pas été possible de pratiquer chez ces malades les tests au phytate et au calciférol qui apportent de bien plus grandes précisions dans la connaissance des désordres métaboliques.

Ces deux difficultés d'interprétation peuvent être résolues si l'on rapporte le pourcentage de chute à la calciurie initiale. On obtient ainsi un *gradient d'efficacité* e qui tient compte à la fois du taux de la calciurie avant traitement (Cu_1), après traitement (Cu_2) et du pourcentage de chute (N).

$$e = \frac{(Cu_1 - Cu_2) \times 100}{Cu_1^2}$$

Nos résultats biologiques thérapeutiques seront donc appréciés en fonction :

— de la modification du pourcentage d'élimination calcique,

— du pourcentage de chute de la calciurie,

— du gradient d'efficacité.

Au point de vue clinique l'amélioration des malades ne peut être évaluée d'une manière aussi rigoureuse. Nous avons fait appel à un certain nombre de signes subjectifs et objectifs qui sont essentiellement :

— la régression ou la disparition du syndrome douloureux accompagnée de la récupération d'une plus grande mobilité,

— la sensation de mieux-être (effet sthénique),

— la reprise de l'appétit et le gain de poids.

Bien entendu, les causes connues mais pratiquement incurables du mauvais état général de ces malades et de leur déminéralisation restent inchangées.

Sur le plan radiologique les modifications de la transparence osseuse pelvi-rachidienne seraient difficiles à apprécier après un traitement de quelques mois seulement; c'est pourquoi elles n'ont pas été envisagées ici.

CHAPITRE 4

OBSERVATION DES MALADES

Observation n° 1. Juin 1963

Pur..., sexe F, âge 62.

Venue consulter pour des lésions ostéo-articulaires douloureuses et invalidantes, accompagnées d'une altération de l'état général.

Cette malade est porteuse depuis 16 ans d'une PCR sévère avec poussées évolutives répétées. Presque toutes les articulations des membres et des ceintures sont plus ou moins touchées. Il faut noter chez elle l'aspect finement réticulé des deux champs pulmonaires qui entre certainement dans le cadre du poumon de la polyarthrite.

Le traitement corticoïde poursuivi *per os* pendant 5 ans a entraîné un syndrome cushingoïde, avec atrophie musculaire et troubles trophiques cutanés, persistant encore malgré le sevrage qui remonte à 2 ans (on a pris le relai par des injections intra-articulaires de Depo-Medrol).

Cette malade présente en outre une anorexie persistante, accompagnée parfois de nausées et de vomissements qui obligent à interrompre, de temps en temps, tout traitement oral. Des perfusions ont même été nécessaires. On observe un état de dénutrition manifeste. Le poids est passé de 56 kg en 1961 à 52 kg en 1963.

Les radiographies montrent une déminéralisation diffuse extrêmement importante, à prédominance pelvi-rachidienne, et qui est responsable de tassements fractuaires de plateaux vertébraux.

Problème particulier : artérite des membres inférieurs sans diabète.

Examens de laboratoire.

Urines : sucre = 0, alb. = 0.

Urée sanguine = 0,55.

B.W. négatif.

Hémogramme normal.

T.A. = 12-7. Bilan cardiaque normal.

Réaction de Waaler-Rose fortement positive.

V.S. = 16-25 puis 31-41.

Phosphatases alcalines : 4 U.B.

Calcémie = 100 mg/l. Phosphorémie = 40 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique

Régime libre : calciurie = 75 mg/24 h.

Régime de Snapper : calciurie = 89 mg/24 h.

Surcharge calcique : calciurie = 209 mg/24 h.

Différence = 120 mg.

Pourcentage d'élimination : $\frac{120 \times 100}{176} = 68{,}1\ \%$.

Ce bilan est en faveur d'une ostéoporose manifeste chez une malade anorexique et cushingoïde.

Traitement par l'oxymétholone (Nastenon) à la dose de 3 comprimés par jour pendant deux mois.

A l'issue de ce traitement une nouvelle épreuve de surcharge calcique a donné les résultats suivants :

Régime libre..... Calciurie = 80 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 110 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 184 mg/24 h

Différence = 74 mg.

$$\text{Pourcentage d'élimination} = \frac{74 \times 100}{176} = 42\ \%.$$

Le pourcentage de chute de la calciurie avant et après traitement est nul, ainsi que l'indice d'efficacité (nous nous expliquerons plus loin sur ce résultat).

L'effet clinique semble bon, puisque la malade a repris un appétit normal et a grossi de plusieurs kilogrammes.

*
* *

Observation n° 2. Mars 1963

Pol..., sexe M. Age 47.

Venu pour un bilan rhumatologique et pour une altération de l'état général.

Ce malade est porteur d'une S.P.A. grave, hyper-inflammatoire, avec atteinte des articulations périphériques, évoluant depuis plus de 10 ans et qui a exigé une corticothérapie *per os* à forte dose pendant 4 ans. On a pu réaliser le sevrage, il y a 3 ans (et prendre le relai par la phényl-butazone et les injections intra-articulaires de Depo-Medrol).

L'état général est mauvais : on observe des signes d'amaigrissement, d'asthénie, d'anorexie, ainsi qu'une anémie hypochrome et une amyotrophie importante.

Les radiographies montrent des signes de S.P.A. avec cyphose dorsale très marquée et remaniements vertébraux multiples, ainsi que des signes de déminéralisation pelvi-rachidienne importante diffuse, avec de nombreux tassements fracturaires de plateaux vertébraux dorsaux et lombaires.

Examens de laboratoire.

Urines : sucre = 0, alb. = 0.

Urée sanguine : 0,40 g/l.

Hémogramme :

GR = 3 300 000 - Hb : 64 % - VG : 0,98.

GB = 5 800 - Ht : 32 %.

Plaquettes : 300 000.

Réticulocytes : 2 000.

VS : 120-134 puis 42-96.

Protidémie = 63 g ‰.

Phosphatases alcalines : 2 U.B.

Calcémie = 105 mg/l. Phosphorémie = 37 mg/l.

Au total : S.P.A. mal stabilisée, aggravée par une déminéralisation osseuse diffuse et un déficit de l'état général.

Le traitement de ce malade comporte 4 comprimés par jour d'oxymétholone (Nastenon) 20 jours par mois pendant 3 mois.

Après traitement, la calciurie est passée à 83 mg/24 h d'où un pourcentage de chute de 24,5 mg et un indice d'efficacité égal à 2,2.

L'état de ce malade reste toujours grave et il est difficile d'apprécier chez lui les effets de l'oxymétholone (d'autant plus que dans l'intervalle, il a présenté une otite bilatérale et une congestion pulmonaire de la base droite associées à un syndrome infectieux sévère et durable, ayant longtemps résisté aux antibiotiques habituels).

Observation n° 3. Mars 1963

Pon..., sexe F. Age 63.

Venue consulter pour un syndrome polyarticulaire inflammatoire et douloureux.

Cette malade est porteuse depuis 10 ans d'une polyarthrite rhumatoïde peu évolutive et peu étendue, caractérisée actuellement par une double carpite et une hydarthrose bilatérale des genoux. Pour des raisons particulières, elle a été laissée à une corticothérapie *per os* modérée (10 mg/j de delta-cortisone) mais prolongée. Le sevrage a été réalisé il y a 6 mois (et on a pris le relai par les antipaludéens de synthèse et les injections intra-articulaires de Depo-Medrol).

Les radiographies montrent une déminéralisation pelvi-rachidienne diffuse mais peu importante, sans lésions fracturaires ni transferts calciques locaux vasculaires ou cartilagineux.

L'état général est bon. Il n'y a pas de dénutrition ni d'amyotrophie mais seulement une légère anémie et un abaissement du taux des 17 hydroxy et des 17 céto-stéroïdes. Poids corporel : 59,600 kg.

Problème particulier : intervention d'Halstedt il y a 5 ans; aucun signe de métastase osseuse à l'heure actuelle.

Examens de laboratoire.

Urines : sucre = 0, alb. = 0.

Urée sanguine : 0,30.

B.W. : négatif.

Hémogramme :

G.R. = 3 750 000 - Hb = 75 % - V.G. = 1.

G.B. = 7 400 - Ht : 34 %.

Plaquettes : 410 000.

Fer sérique = 58 γ/l.

17 ceto-stéroïdes = 3 mg/j.

17 hydroxy-stéroïdes = 4 mg/j.

Test au latex négatif. Réaction de Waaler-Rose négative.

V.S. = 53-59, puis 40-50.

Protidémie = 66 mg ‰.

Phosphatases alcalines : 3 U.B.

Calcémie : 101 mg/l. Phosphorémie : 35 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique :

Régime libre..... Calciurie = 148 mg/24 h
Régime de SNAPPER..... Calciurie = 109 mg/24 h
Surcharge calcique..... Calciurie = 174 mg/24 h

Différence = 65 mg.

Pourcentage d'élimination : $\frac{65 \times 100}{176} = 36{,}9\ \%$.

Au total : malade stabilisée sur le plan de sa polyarthrite rhumatoïde, en bon état général, et chez qui il existe une légère déminéralisation osseuse, de type ostéoporotique, consécutive à la corticothérapie.

Traitement par l'oxymétholone (Nastenon) à la dose de 3 comprimés par jour pendant 2 mois.

Après traitement la calciurie est descendue à 72 mg/24 h*, d'où un pourcentage de chute de 51,3 % et un indice d'efficacité égal à 3,4.

Sur le plan général, Mme PON... va très bien et il semble

(*) Nos résultats sont incomplets pour les obs. n° 2, 3 et 4, les épreuves de surcharge n'ayant pu être pratiquées.

que ce dernier traitement l'ait beaucoup améliorée: appétit accru, sensation de mieux-être.

*
**

Observation n° 4. Avril 1963

Rev..., sexe F. Age 61.

Venue consulter pour douleurs rachidiennes diffuses.

L'interrogatoire révèle des antécédents très importants qui semblent en grande partie responsables de son état actuel.

— Ménopause en 1945.

— Gastrectomie en 1943 pour ulcus gastrique (nausées et brûlures post-prandiales par la suite).

— Tuberculose pulmonaire découverte fortuitement en 1961.

Cette malade aurait commencé à souffrir dans les années qui suivirent sa ménopause et sa gastrectomie; ses douleurs se seraient ensuite aggravées, durant ces deux dernières années surtout.

Elle se plaint actuellement de rachialgies étagées, diffuses, à prédominance tantôt cervicale, dorsale ou lombaire sans radiculalgies. On observe des déformations de la colonne vertébrale et des troubles de la statique : scoliose à convexité droite, tendance à la gibbosité, rectitude de la colonne lombaire. La souplesse du rachis est restée normale. On note quelques atteintes articulaires de type arthrosique (coude et épaule droite, chevilles et genoux).

Les radiographies montrent des images de déminéralisation diffuse, non fractuaire, de toute la colonne vertébrale et du bassin.

Cette malade présente depuis 1961 des épisodes diarrhéiques (en rapport semble-t-il avec une intolérance au P.A.S.) avec selles sanglantes et glaireuses, sensations d'épreinte et de pesanteur. Pas de lésions suspectes. Les brûlures gastriques préexistantes s'accompagnent maintenant de pyrosis, parfois de vomissements.

Son état général est altéré : anorexie, asthénie importante et persistante, léger amaigrissement (poids : 44 kg), petit état psychasthénique.

Examens de laboratoire.

Urines : alb. = 0, sucre = 0.

Urée sanguine = 0,35.

T.A. = 13-7. E.C.G. normal.

Hémogramme :
G.R. = 3 800 000 - Hb = 77 % - V.G. = 1.

Recherche de B.K. dans l'expectoration : négative.

Petit fébricule vespéral.

Examen parasitologique des selles : négatif.

V.S. = 20-30; 15-26; 16-26.

Protidémie : 67 ‰.

Phosphatases alcalines : 2,6 U.B.

Calcémie : 98 mg/l. Phosphorémie : 36 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique :

Régime libre..... Calciurie = 91 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 65 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 84 mg/24 h

Différence = 19 mg.

$$\text{Pourcentage d'élimination : } \frac{19 \times 100}{176} = 10{,}7\ \%$$

En résumé, cette malade est porteuse de troubles gastro-intestinaux importants et chroniques qui sont vraisemblablement à l'origine du déficit de l'état général et de la déminéralisation osseuse de type ostéoporomalacique dont elle souffre.

Traitement par l'oxymétholone (Nastenon) à la dose de 3 comprimés par jour pendant 3 mois.

Un bilan de contrôle pratiqué à la fin du traitement montre que la calciurie est passée à 48 mg/24 h d'où un pourcentage de chute de 47,2 % et un indice d'efficacité de 5,1.

Ses douleurs rachidiennes ont presque disparu. Son état général s'est beaucoup amélioré : reprise de l'appétit, régression de son petit état dépressif.

*
**

Observation n° 5. Avril 1963

Raf..., sexe F. Age 67.

Venue consulter pour douleurs rachidiennes.

Cette malade se plaint de rachialgies intenses et rebelles irradiant en ceinture. On observe une cyphoscoliose qui s'est brusquement aggravée il y a une douzaine d'années, a été greffée par deux fois et qui est responsable, à l'heure actuelle, d'une déformation très importante accompagnée de troubles statiques et de radiculalgies.

Les radiographies montrent, en plus des lésions de la colonne lombaire, une importante déminéralisation pelvi-rachidienne diffuse et homogène sans lésions fracturaires.

Sur le plan digestif cette malade présente une hernie hiatale très volumineuse et des séquelles de cholécystite lithiasique opérée, associées à une pancréatite chronique, qui sont responsables d'une insuffisance digestive pancréato-biliaire sévère.

De plus, elle est carencée au point de vue solaire (vit constamment à l'ombre) et alimentaire (vit seule, est édentée, se nourrit mal) et se présente dans un grave état de dénutrition avec pâleur, amaigrissement, asthénie, anorexie.

Par ailleurs : syndrome hématologique avec anémie légère. Moelle pauvre mais sans anomalies cellulaires. Pas de leucose. Pas d'adénopathies ni d'hypertrophie du foie ni de la rate. Un état subfébrile persiste depuis plus de 2 ans sans qu'on ait pu en déceler la cause. Ménopausée depuis 18 ans.

Examens de laboratoire.

Urines : sucre = 0, alb. = 0,25 g/l.

Urée sanguine = 0,30 - Glycémie = 0,77 - Cholestérol = 2,80.

V.S. = 22-35.

Hémogramme :
G.R. = 4 200 000 - Hb = 87 % - Ht = 39 %.
G.B. = 6 600.
Plaquettes = 200 000.

Polynucléaires neutro : 45 %, eosino : 6 %, baso : 1 %.

Lymphocytes = 43 %, mònocytes = 4 %.

Taux de prothrombine = 55 %.

Métabolisme basal = — 6 %.

Protidémie = 63 g ‰.

Phosphatases alcalines = 7,5 U.B.

Calcémie = 85 mg/l. Phosphorémie = 37 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique

Régime libre..... Calciurie = 103 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 90 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 204 mg/24 h

Différence = 114 mg.

$$\text{Pourcentage d'élimination : } \frac{114 \times 100}{176} = 64{,}7\ \%.$$

Au total, cette malade présente un état de carence grave et des troubles digestifs importants qui ont entraîné une ostéoporomalacie prononcée.

Le traitement comporte : 4 comprimés par jour d'oxymétholone (Nastenon) 20 jours par mois pendant 4 mois.

A l'issue du traitement, une nouvelle épreuve de surcharge calcique donne les résultats suivants :

Régime libre..... Calciurie = 40 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 141 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 200 mg/24 h

Différence = 59 mg.

$$\text{Pourcentage d'élimination : } \frac{59 \times 100}{176} = 33{,}5\ \%.$$

Le pourcentage de chute de la calciurie est nul ainsi que l'indice d'efficacité. Cela demande quelques explications que nous fournirons par la suite.

Chez cette grande malade, il est difficile d'apprécier les résultats. Son état général s'est toutefois amélioré.

Observation n° 6. Avril 1963

Cab..., sexe F. Age 66.

Venue consulter pour lombalgies.

Il existe chez cette malade des algies rachidiennes diffuses et une radiculalgie intercostale de type D 9 augmentées à la marche et à la toux. On observe des troubles statiques vertébraux anciens (scoliose dorsale à convexité gauche), une contracture musculaire paravertébrale et une diminution de la mobilité rachidienne, en particulier à l'étage lombaire.

Les radiographies montrent une scoliose dorsale gauche et lombaire droite, un remaniement arthrosique considérable de la colonne lombaire basse et une déminéralisation pelvi-rachidienne importante, diffuse, non fractuaire.

Cette malade est porteuse en outre d'un syndrome hématologique avec anémie modérée et leucopénie discrète. Elle s'alimente peu (bouillon de légumes, fruits cuits) et se plaint de douleurs gastriques post-prandiales. Son état général est altéré (asthénie, amaigrissement). Poids : 42 kg pour 1,50 m.

Examens de laboratoire.

Urines : sucre = 0, alb. = 0.

Urée sanguine = 0,38.

B.W. négatif.

E.C.G. normal. T.A. = 12-6.

Hémogramme :
G.R. = 3 500 000 - Hb = 75 % - V.G. = 1.
G.B. = 5 000 - Ht = 36 %.
Plaquettes = 150 000.

Médullogramme pauvre mais normal.

Fer sérique = 94 γ/l.

Pas d'atteinte anatomique ni fonctionnelle de l'appareil digestif : biopsie gastrique normale, tubage à l'histamine normal, transit digestif normal, pas de hernie hiatale, cadre colique normal, examen parasitologique des selles normal.

L.C.R. normal. Séro-Malte négatif.

V.S. = 11-17; 15-25; 12-27; 11-20.

Protidémie = 61 g ‰.

Phosphatases alcalines = 2 U.B.

Biopsie osseuse : os très raréfié à lamelles grêles sans activité ostéoclastique. Moelle adipeuse.

Calcémie = 95 mg/l. Phosphorémie = 39 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique

Régime libre..... Calciurie = 88 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 122 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 146 mg/24 h

Différence = 24 mg.

$$\text{Pourcentage d'élimination : } \frac{24 \times 100}{176} = 13{,}6\ \%.$$

Cette malade paraît être vraisemblablement une grande carencée, ce qui expliquerait à la fois ses troubles hématologiques et osseux (de type ostéoporomalaciques).

Traitement par l'oxymétholone (Nastenon) à la dose de 3 comprimés par jour pendant 2 mois.

Après traitement, l'épreuve de surcharge calcique donne les résultats suivants :

Régime libre..... Calciurie = 71 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 90 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 153 mg/24 h

Différence = 63 mg.

Pourcentage d'élimination : $\frac{63 \times 100}{176} = 35{,}7\ \%$.

Pourcentage de chute de la calciurie : 26,2 %.

Indice d'efficacité : 2,1.

Sur le plan général, il y a une amélioration incontestable. La malade est moins fatiguée, a repris de l'appétit et du poids (3 kg). L'anémie est réparée. Il persiste seulement quelques phénomènes douloureux à type de radiculalgie D9 D10 du côté droit.

*
**

Observation n° 7. Mars 1963

Mau..., sexe F. Age 58.

Venue consulter pour des douleurs de la charnière dorso-lombaire.

Cette malade se plaint de rachialgies diffuses à prédominance dorso-lombaire, augmentées à la mobilisation et à la toux. On observe une cyphose dorsale et une raideur du rachis.

Les radiographies montrent une déminéralisation pelvi-rachidienne généralisée avec tassement fracturaire de plateaux vertébraux.

Il n'y a ni atteinte rénale ni troubles digestifs importants. On note seulement chez elle une pauvreté de l'alimentation, favorisée par la mauvaise adaptation à une prothèse dentaire.

Par ailleurs : ménopausée depuis 6 ans; légère anémie; petit hirsutisme; lithiase vésiculaire asymptomatique; bon état général; poids : 60,800 kg.

Examens de laboratoire.

Urines : sucre = 0, alb. = 0.

Urée sanguine = 0,40.

B.W. négatif.

Hémogramme :

G.R. = 4 400 000 - Hb = 94 % - V.G. = 1.

G.B. = 4 800 - Ht = 41 %.

Plaquettes = 150 000.

Métabolisme basal : + 9 %.

V.S. = 18-24; 17-40; 7-9.

Protidémie = 69 g ‰.

Phosphatases alcalines = 2 U.B.

Calcémie = 105 mg/l. Phosphorémie = 40 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique

Régime libre..... Calciurie = 150 mg/24 h

Régime de Snapper..... Calciurie = 115 mg/24 h

Surcharge..... Calciurie = 276 mg/24 h

Différence = 161 mg.

Pourcentage d'élimination : $\frac{161 \times 100}{176} = 91{,}4\ \%$.

Donc refus calcique très net indiquant la nature ostéoporotique de la déminéralisation.

Au total ostéoporose importante.

Traitement par l'oxymétholone (Nastenon) à la dose de 3 comprimés par jour pendant 2 mois.

Après traitement l'épreuve de surcharge calcique donne les résultats suivants :

Régime libre..... Calciurie = 69 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 83 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 191 mg/24 h

Différence = 108 mg.

Pourcentage d'élimination : $\frac{108 \times 100}{176} = 61{,}3\ \%$.

Pourcentage de chute : 27,9 %.

Indice d'efficacité : 2,4.

On note une sensation de mieux-être et un gain de poids de 1 kg. La malade a récupéré une plus grande mobilité.

*
**

Observation n° 8. Février 1963.

Cau..., sexe F. Age 67.

Entrée dans le service car « elle souffre de partout et rien ne la soulage ».

Cette malade présente des douleurs rachidiennes diffuses, à prédominance lombaire, avec irradiations en ceinture. On observe des troubles statiques avec déformation à type de cypho-scoliose dorso-lombaire à grand rayon, une raideur importante de toute la colonne vertébrale et une

amyotrophie des fesses. Elle peut difficilement s'asseoir sur son lit (limitation importante de la dynamique des hanches). Elle est porteuse de déformations articulaires anciennes de la main droite de type arthrosique.

A ces troubles morphologiques s'associe un certain état de déminéralisation pelvi-rachidienne non fractuaire visible sur les radiographies.

Il n'y a aucun rapport entre cette déminéralisation et un nodule thyroïdien banal. Le fonctionnement rénal est normal. Mais cette malade présente depuis près de 20 ans une diarrhée persistante associée à une insuffisance digestive pour les lipides et les nucléoprotéines. Une cholécystectomie pour lithiase n'a pas modifié ces symptômes anciens. Il existerait de plus une petite hernie hiatale.

L'état général est bon. Ménopausée depuis 17 ans. Poids: 59 kg pour 1,49 m.

Examens de laboratoire.

Urines : sucre = 0, alb. = 0.

Urée sanguine = 0,35.

Hémogramme normal.

Examen cardio-vasculaire : artériosclérose.

Examens O.R.L. et gynécologique : R.A.S.

Examen parasitologique des selles : R.A.S.

Examen coprologique fonctionnel : insuffisance digestive pour les graisses et les nucléoprotéines.

Recherche de B.K. dans crachats et urines : négative.

Métabolisme basal = + 9 %.

Test à l'iode radio-actif et scintillogramme : normaux.

V.S. : 12-20, 15-24, 4-12.

Protidémie = 66 g ‰.

Phosphatases alcalines = 2,4 U.B.

Calcémie : 110 mg/l. Phosphorémie : 37 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique :

Régime libre..... Calciurie = 160 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 170 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 185 mg/24 h

Différence : 15 mg.

$$\text{Pourcentage d'élimination} : \frac{15 \times 100}{176} = 8{,}5\ \%.$$

Le bilan phospho-calcique est donc en faveur d'une ostéoporomalacie, qui semble consécutive à des troubles digestifs.

Traitement : oxymétholone (Nastenon) à dose de 3 comprimés par jour pendant 2 mois associée à de la vitamine D.

Après traitement, l'épreuve de surcharge calcique donne les résultats suivants :

Régime libre..... Calciurie = 160 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 191 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 247 mg/24 h

Différence : 56 mg.

$$\text{Pourcentage d'élimination} : \frac{56 \times 100}{176} = 31{,}8\ \%.$$

Pourcentage de chute de la calciurie : 0.
Indice d'efficacité : 0.

(Nous fournirons plus loin quelques explications à ce sujet.)

Il y a régression du syndrome douloureux. L'état général (qui était bon avant le traitement) reste inchangé.

Observation n° 9

Hab..., sexe F. Age 65.

Venue consulter pour des rachialgies sans radiculalgies.

On observe des troubles statiques vertébraux.

Les radiographies montrent une déminéralisation discrète et surtout des troubles statiques ainsi que des lésions d'arthrose.

L'état général est bon. Ménopausée depuis 16 ans.

Examens de laboratoire.

V.S. normale.

Protidémie = 65 g ‰.

Phosphatases alcalines = 2 U.B.

Calcémie : 100 mg/l. Phosphorémie : 33 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique :

Régime libre.....	Calciurie =	81 mg/24 h
Régime de Snapper.....	Calciurie =	69 mg/24 h
Surcharge.....	Calciurie =	123 mg/24 h

Différence : 54 mg.

$$\text{Pourcentage d'élimination} : \frac{54 \times 100}{176} = 30{,}6\ \%.$$

Traitement par l'oxymétholone (Nastenon) à la dose de 3 comprimés par jour pendant 2 mois.

Après traitement, l'épreuve de surcharge calcique donne les résultats suivants :

Régime libre..... Calciurie = 75 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 58 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 98 mg/24 h

Différence : 40 mg.

Pourcentage d'élimination : $\frac{40 \times 100}{176} = 22{,}7\ \%$.

Pourcentage de chute de la calciurie : 15,9 %.
Indice d'efficacité : 2,3.

Il y a amélioration très nette de l'état général.

*
**

Observation n° 10. Décembre 1962

Bey..., sexe F. Age 59.

Venue consulter pour aggravation de ses douleurs rachidiennes.

Cette malade se plaint de rachialgies diffuses à prédominance lombaire évoluant depuis plusieurs années, augmentées à la mobilisation et à la toux, calmées par le repos et l'aspirine et accompagnées de névralgies intercostales. On observe une scoliose. La souplesse du rachis est diminuée; il y a une légère contracture musculaire paravertébrale.

Sur le plan radiologique il existe une déminéralisation pelvi-rachidienne diffuse à type d'ostéoporose, avec tassement fracturaire de plateaux vertébraux. Le bilan phosphocalcique donne, lui aussi, une formule d'ostéoporose.

Cette déminéralisation semble en rapport avec des anté-

cédents de ménopause qui datent de 14 ans (castration chirurgicale pour fibrome) et une alimentation pauvre en calcium et en protides.

Par ailleurs, rien à signaler. L'état général est bon. Poids : 63,500 kg.

Examens de laboratoire.

Urines : sucre = 0, alb. = 0.

Urée sanguine : 0,20.

B.W. négatif.

Hémogramme normal.

V.S. = 11-21, 8-15, 13-24.

Protidémie : 66 g ‰.

Phosphatases alcalines : 1,7 U.B.

Calcémie : 98 mg/l. Phosphorémie : 29 mg/l.

Epreuve de surcharge calcique :

Régime libre..... Calciurie = 86 mg/24 h
Régime de Snapper..... Calciurie = 100 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 269 mg/24 h

Différence : 169 mg.

Pourcentage d'élimination : $\frac{169 \times 100}{176} = 96\ \%$.

Il y a donc un refus calcique très important, ce qui prouve la nature ostéoporotique de cette déminéralisation.

Cette malade est soumise à un traitement par l'oxymétholone (Nastenon) à dose de 3 comprimés par jour pendant 2 mois.

Après traitement, l'épreuve de surcharge calcique donne les résultats suivants :

Régime libre..... Calciurie = 40 mg/24 h
Régime de SNAPPER..... Calciurie = 75 mg/24 h
Surcharge..... Calciurie = 191 mg/24 h

Différence : 116 mg.

Pourcentage d'élimination : $\frac{116 \times 100}{176} = 65{,}9\ \%$.

Pourcentage de chute de la calciurie : 25 %.

Indice d'efficacité : 2,5.

Le malade n'accuse plus de phénomènes douloureux. Gain de poids : 3,400 kg.

CHAPITRE 5

VUE D'ENSEMBLE ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les deux tableaux suivants résument les résultats de notre expérimentation.

Nous avons dressé un tableau récapitulatif et comparatif montrant les résultats des épreuves de surcharge pratiquées avant et après traitement, ainsi que les pourcentages de chute et les indices d'efficacité.

Un schéma [8] rendra compte, mieux encore que les chiffres, de la « normalisation » des pourcentages d'élimination à l'issue du traitement.

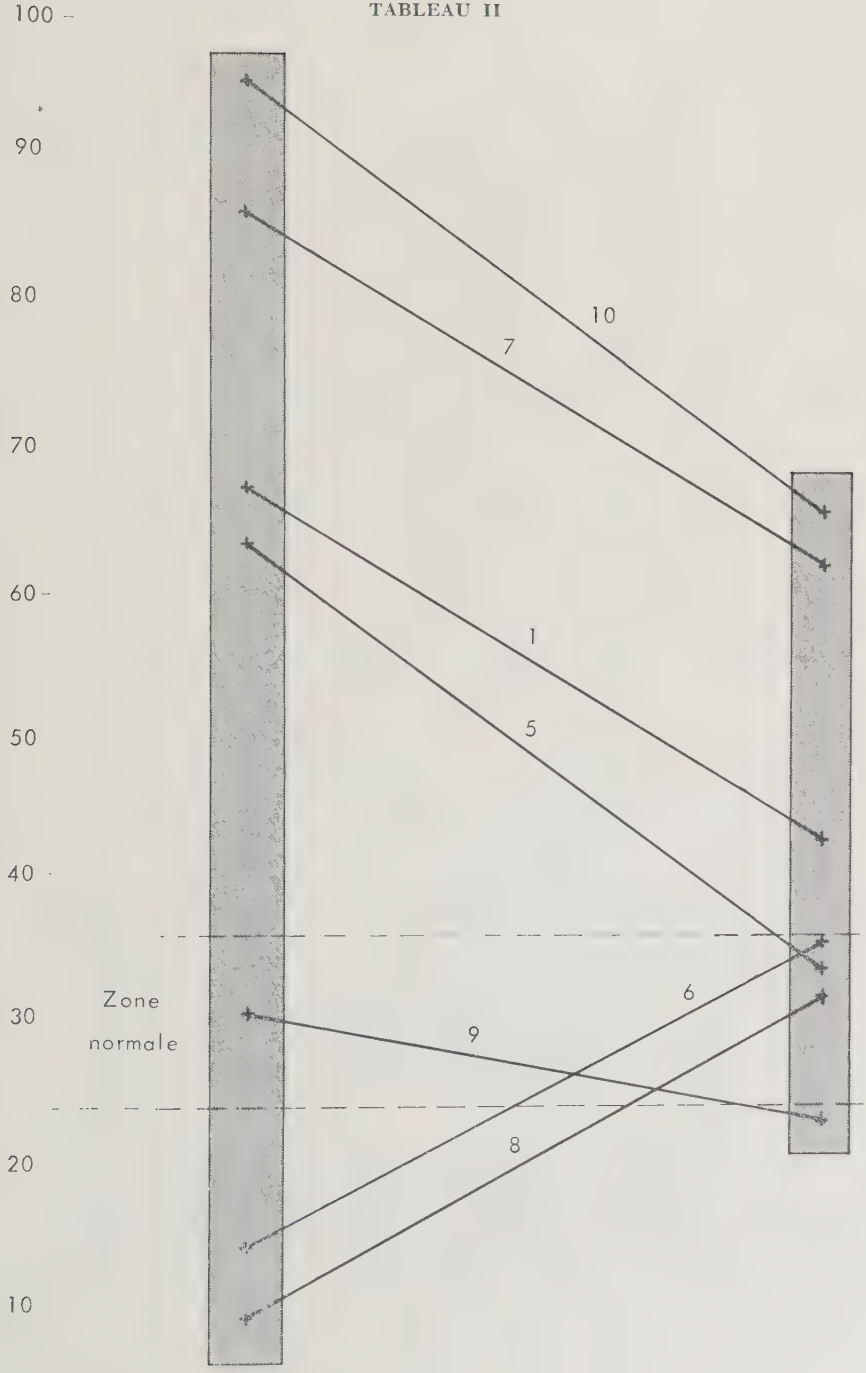
Dans trois cas, certains résultats paraissent inversés ce qui demande quelques explications.

Enfin nous essayerons d'apprécier les effets cliniques observés.

TABLEAU I

Observations	AVANT TRAITEMENT				APRES TRAITEMENT						
	Ca urinaire/j. Régime libre	Ca urinaire/j. Régime de Snapper	Hypercalciurie provoquée	Différence	Pourcentage	Ca urinaire/j. Régime libre	Ca urinaire/j. Régime de Snapper	Hypercalciurie provoquée	Différence	Pourcentage	Différence moyenne des calciuries/j. avant et après Tt	N %	Indice d'efficacité
1	75	89	209	120	68,1	80	110	184	74	42	+ 21	0	0
2	110					83					— 27	24,5	2,2
3	148	109	174	65	36,9	72					— 76	51,3	3,4
4	91	65	84	19	10,7	48					— 43	47,2	5,1
5	103	90	204	114	64,7	40	141	200	59	33,5	+ 51	0	0
6	88	122	146	24	13,6	71	90	153	63	35,7	— 32	26,2	2,1
7	150	115	276	161	91,4	69	83	191	108	61,3	— 32	27,9	2,4
8	160	170	187	15	8,5	160	191	247	56	31,8	+ 21	0	0
9	81	69	123	54	30,6	75	58	98	40	22,7	+ 11	15,9	2,3
10	86	100	269	169	96	40	75	191	116	65,9	— 25	25	2,5

TABLEAU II



Le pourcentage d'élimination du calcium injecté est passé à l'issue du traitement :

de 68,1 % à 42 % pour le sujet n° 1,
64,7 % à 33,5 % pour le sujet n° 5,
13,6 % à 35,7 % pour le sujet n° 6,
91,4 % à 61,3 % pour le sujet n° 7,
8,5 % à 31,8 % pour le sujet n° 8,
30,6 % à 22,7 % pour le sujet n° 9,
96 % à 65,9 % pour le sujet n° 10.

Le pourcentage de chute de la calciurie et l'indice d'efficacité sont respectivement de :

0 % et 0 pour le sujet n° 1,
24,5 % et 2 pour le sujet n° 2,
51,3 % et 3,4 pour le sujet n° 3,
47,2 % et 5,1 pour le sujet n° 4,
0 % et 0 pour le sujet n° 5,
26,2 % et 2,1 pour le sujet n° 6,
27,9 % et 2,4 pour le sujet n° 7,
0 % et 0 pour le sujet n° 8,
15,9 % et 2,3 pour le sujet n° 9,
25 % et 2,5 pour le sujet n° 10.

Les épreuves de surcharge calcique montrent que les pourcentages d'élimination calcique ont tendance, après traitement, à se rapprocher des chiffres normaux (aux alentours de 30 %).

Si l'on compare les calciuries des 24 heures avant et après traitement, on constate que 7 fois sur 10 l'oxymétholone paraît avoir favorisé la chute de la calciurie ce qui est considéré comme un test favorable.

Les pourcentages de chute $\frac{(Cu_1 - Cu_2)\ 100}{Cu_1}$ *sont compris entre 16 et 50 % avec des indices d'efficacité excellents.*

N.B. — Dans 3 cas la calciurie des 24 heures a augmenté après traitement (obs. n° 8, 5 et 1).

Dans l'observation n° 8 les calciuries avant et après traitement sont normales. Mais il est intéressant de remarquer que le pourcentage de l'élimination calcique au cours des épreuves de surcharge est anormalement bas avant tout traitement (8,5 %), alors qu'il est absolument normal après traitement (31,8 %). L'élément ostéomalacique ne fait pas de doute chez cette malade cholécystectomisée et diarrhéique chronique. L'action de l'oxymétholone est impossible à apprécier sur les bilans calciques car les nécessités cliniques nous avaient conduit à associer une injection de 60 mg de vitamine D_3, responsable vraisemblable de la normalisation du résultat de l'épreuve de surcharge.

Dans l'observation n° 5, le pourcentage d'élimination calcique après surcharge est très élevé (64,7 %) ; il redevient normal après traitement par l'oxymétholone (33,5 %) de telle sorte que malgré des pourcentages de chute calcique (avant et après traitement) nuls et un indice d'efficacité nul, nous ne considérons pas le cas comme un échec. L'absence de chute de la calciurie avant et après traitement vient certainement du taux relativement bas de la calciurie initiale (90 mg/24 h) et de sa normalisation après traitement (141 mg/24 h).

Dans l'observation n° 1 les résultats doivent être interprétés de la même façon.

L'*amélioration clinique* est difficile à apprécier chez certains de nos malades polycarencés et dénutris, pour qui la déminéralisation osseuse n'est qu'une complication relativement mineure, d'un état pathologique beaucoup plus grave.

Dans l'ensemble nous avons enregistré les résultats suivants :

— régression ou disparition des douleurs dans 5 cas sur 7 (sont exclus de cette étude les 3 malades atteints de P.C.R. et S.P.A.) ;

— reprise de l'appétit et gain de poids dans 5 cas sur 7 (sont exclus de cette étude 3 malades dont l'état général était bon avant le traitement) ;

— sensation de mieux-être dans 8 cas sur 10.

CONCLUSION

L'étude des bilans calciques, avant et après traitement, nous a permis de remarquer que l'oxymétholone est un facteur de reminéralisation, car il fait baisser la calciurie des 24 heures (7 fois sur 10) et il corrige l'excès d'élimination calcique après épreuve de surcharge intraveineuse de 176 mg de calcium.

L'étude des signes cliniques montre que le traitement par l'oxymétholone fait régresser ou disparaître les douleurs osseuses de l'ostéoporose, entraîne une sensation de mieux-être ainsi qu'une reprise de l'appétit avec augmentation de poids.

Ce produit se comporte donc comme un anabolisant (ou un anticatabolisant) calcique et protidique; et il mérite à ce titre d'être utilisé dans l'ostéoporose.

Aux doses thérapeutiques employées (7,5 à 10 mg/j. 20 jours par mois) nous n'avons jamais observé d'effet secondaire de type sexuel ce qui est un avantage indéniable sur d'autres produits similaires avec lesquels ces effets sont fréquents.

Bien entendu, lorsqu'une ostéoporose relève d'une cause « extérieure » et accessible à la thérapeutique (ex. : ostéoporoses d'immobilisation, de l'hyperthyroïdie, des carences alimentaires...) l'oxymétholone ne dispense pas d'un traitement étiologique approprié. Et la grande diversité des causes rend nécessaire un certain choix, parmi les malades souffrant de déminéralisation osseuse, pour obtenir avec ce produit des résultats satisfaisants.

Vu, le Président de Thèse :
R. Ruffié.

Vu, le Doyen :
Lazorthes.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 7 septembre 1964.

Le Recteur et Président du Conseil d'Université :
Loyen.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Albright (F.), Reifenstein (E.C.). — The parathyroïds glands and metabolic bone desease. The Williams and Wilkins Compagny Edit., Baltimore, 1948, 158-165.

[2] Baird (I.M.) and Oleesky (S.). — Osteomalacy following gastric surgery. *Gastroentorology,* 1957, 33, 284-292.

[3] Biron (A.). — Aspect clinique et thérapeutique de l'ostéoporose sénile. *Le Concours Médical,* 1962, 4, 461-467.

[4] Bordier (Ph.). — Acquisitions récentes sur l'ostéoporose. *La Vie Médicale,* 1964, 4, 573-580.

[5] Bordier (Ph.). — Traitement de 15 cas d'ostéoporose par l'association de trois stéroïdes hormonaux à action retard. *Sem. Hôp. Paris,* 1963, 39, 2, 81-84.

[6] Constantin (G.). — Utilité de l'oxymétholone au cours de la cure d'attaque de l'obésité par le régime restrictif. Bilans métaboliques. *Thèse Méd.,* Toulouse, 1963.

[7] Dallemagne (M.J.). — L'os et les mécanismes de sa formation. *Journ. physiologie,* 1951, 43, 325-330.

[8] Fournié (A.), Douste-Blazy (L.), Ayrolles (Ch.) et Despeyroux (Th.). — Etude de l'oxymétholone sur le métabolisme phospho-calcique. (A paraître.)

[9] Gomez de Uribe (F.). — Farmacologia de la oximetolona, nuevo esteroïde anabolizante. *Medicamenta,* 196, 36, 373, 283-291.

[10] Gomez Mont (F.), Herrera Lasso (L.). — La 2 hydroximetilen-17 α metil-dihidrotestosterona como agente anabolico. Resultados clinicos. *La Prensa medica mexicana*, 1960, 25, 255-262.

[11] Hioco (D.). — Les explorations biologiques de l'os. *La Vie Médicale*, 1964, 4, 539-544.

[12] Hioco (D.). — Les ostéoporoses post-ménopausiques. Traiter les rhumatismes, 1 vol. L'Expansion Scient. Française, Edit., 1963, 197-204.

[13] Lamy (M.), Lamotte (M.) et Lamotte-Barillon (S.). — Les ostéopathies de famine. La dénutrition, 1 vol. Doin, Paris, Edit., 1948, 120-135.

[14] Lanham (C.). — Les ostéopathies cortisoniques. *La Vie Médicale*, 1964, 4, 601-606.

[15] Lichtwitz (A.), De Sèze (S.), Hioco (D.) et Bordier (Ph.). — Le syndrome biologique statique dans les ostéomalacies d'apport et les ostéoporoses. *Sem. Hôp. Paris*, 1955, 31, 3783-3789.

[15 *bis*] Lichtwitz (A.), Parlier (R.). — Calcium et maladies métaboliques de l'os. Os et métabolisme à l'état normal, 1 vol., 324 p. *Exp. Sc. Fr.*, Edit., 1963.

[16] Parlier (R.). — Comment traiter une ostéoporose. *La Vie Médicale*, 1964, 4, 585-592.

[17] Ralph M. Myerson (M.D.). — Clinical and metabolic studies on a new anabolic steroid : oxymétholone. *The American Journal of the Medical Sciences*, 1961, 241, 6, 732-738.

[18] Ruffié (R.) et Fournié (A.). — Monographies Méd. et Scientif., 1958, n° 73 et 77; 1959, n° 83; 1960, n° 85.

[19] Ryckwaert (A.). — L'ostéomalacie d'apport. *La Vie Médicale*, 1964, 4, 547-571.

[20] Sèze de (S.). — Bréviaire de Rhumatologie. L'Expansion Scientif. Française, Edit., 1961.

[21] Stolkowski (J.). — Le calcium et la vie coll. *Que sais-je,* P.U.F., 1957, n° 757.

[22] Symposium sur l'ostéoporose. Paris, 3 et 4 octobre 1963, organisé par le Centre du Métabolisme Phospho-Calcique (Centre André Lichtwitz). Résumé des communications.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 17

CHAPITRE 1.

Caractères et propriétés de l'oxymétholone.

1° Rappel physico-chimique. 19
2° Toxicité. 20
3° Propriétés pharmaco-dynamiques. 21
4° Etude clinique. 21

CHAPITRE 2.

Les déminéralisations osseuses et les nouvelles conceptions de l'ostéoporose.

1° Conception classique d'Albright. 23
2° Conception actuelle des déminéralisations osseuses. 25
3° Traitement des ostéoporoses. 28

CHAPITRE 3

Choix des malades et méthodes d'étude.

1° Malades soumis à notre expérimentation. 29
2° Protocole d'étude. 30

CHAPITRE 4.

Observation des malades.

Observation n° 1. 35
» 2. 37

» 3..... 39
» 4..... 41
» 5..... 43
» 6..... 46
» 7..... 48
» 8..... 50
» 9..... 53
» 10..... 54

Chapitre 5.

Vue d'ensemble et interprétation des résultats.

Tableau I..... 58
Tableau II..... 59
Conclusion..... 63
Bibliographie..... 65